

VI.2. Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Escid Control przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1. Omówienie rozpowszechnienia choroby

Objawy refluksu żołądkowo-przełykowego(np. zgaga)

Objawy te występują, gdy ilość kwasu żołądkowego, który cofa się do przełyku (odcinek przewodu pokarmowego łączący gardło z żołądkiem) jest nadmierna. Objawy zarzucania kwaśnej treści żołądkowej uważa się za zjawisko normalne, występujące u 30 do 40% osób dorosłych zwłaszcza po jedzeniu.

Ponieważ wiele osób kontroluje objawy za pomocą leków dostępnych bez recepty oraz bez konsultacji z lekarzem specjalistą, rzeczywista liczba osób z tym problemem jest prawdopodobnie wyższa. Długotrwała choroba może prowadzić do zapalenia przełyku, jego zwężenia i rzadko raka. Leczenie obejmuje zmianę stylu życia, zmniejszenie ilości kwasu żołądkowego za pomocą leków oraz czasami interwencję chirurgiczną.

Stan ten występuje często zarówno u mężczyzn jak i u kobiet. Nie mniej jednak, zapalenie przełyku występuje 2-3 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet. U mężczyzn rasy białej występuje większe ryzyko raka przełyku niż w innych populacjach.

Choroba występuje we wszystkich grupach wiekowych, ale jest bardziej rozpowszechniona u pacjentów w wieku powyżej 40 lat.

VI.2.2. Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Objawy refluksu żołądkowo-przełykowego(np. zgaga)

Badanie przeprowadzone na grupie 73 pacjentów ze zgagą lub chorobą refluksową przełyku (niepotwierdzoną za pomocą endoskopii) w wywiadzie wykazało zależne od dawki działanie ezomeprazolu. U pacjentów, którzy nie otrzymywali leku, średnio występował znacznie dłuższy całkowity czas z wysoką kwasnością w porównaniu z pacjentami przyjmującymi lek jeden lub dwa razy na dobę. Leczenie ezomeprazolem co drugi dzień nie kontrolowało objawów zarzucania kwaśnej treści żołądkowej w dniu, w którym lek nie był przyjmowany. Przyjmowanie ezomeprazolu raz na dobę skutecznie przywraca kontrolę nad kwasem żołądkowym, podczas gdy podwojenie dawki nie wydaje się przynosić żadnych dalszych korzyści.

Badanie, do którego zakwalifikowano 236 pacjentów, porównujące ezomeprazol i pantoprazol, wykazało, że leczenie pantoprazolem skutkowało znacznie mniejszą średnią intensywnością zgagi w porównaniu do leczenia ezomeprazolem. Średnia intensywność cofania się kwasu żołądkowego i bólu podczas połykania, razem z czasem trwania tych objawów, były porównywalne w obu badanych grupach. Przyjmowanie tabletek było porównywalne w obu grupach. Oba rodzaje leczenia były dobrze tolerowane i miały dobry profil bezpieczeństwa.

Trzecie badanie, obejmujące 274 pacjentów ze zgagą, porównywało omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol i ezomeprazol. Średni wynik dla zgagi u pacjentów leczonych ezomeprazolem zmniejszał się szybciej niż u pacjentów otrzymujących inne leki. Całkowite wyleczenie zgagi było także szybsze u pacjentów, którzy byli leczeni ezomeprazolem przez 5 dni w porównaniu do innych leków.

VI.2.3. Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Na podstawie obecnie dostępnych danych, nie zostały zidentyfikowane braki w wiedzy na temat skuteczności leku w populacji docelowej, które uzasadniałyby prowadzenie dalszych badań skuteczności po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Co więcej brak jest dowodów sugerujących, że wyniki leczenia byłyby różne w różnych podgrupach populacji docelowej dla choroby refluksowej, biorąc pod uwagę czynniki takie jak: wiek, płeć, rasa lub zaburzenia

czynności narządów.

VI.2.4. Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Agranulocytoza (poważne zmniejszenie liczby białych krwinek, co powoduje większe prawdopodobieństwo wystąpienia zakażeń)	Podczas leczenia ezomeprazolem mogą wystąpić zaburzenia krwi, takie jak agranulocytoza.	Tak, poprzez monitorowanie w poszukiwaniu wczesnych objawów oraz pobieranie próbek krwi do badania.
Reakcje nadwrażliwości (reakcje alergiczne)	Reakcje nadwrażliwości (reakcje alergiczne) obserwowano podczas leczenia ezomeprazolem. Możliwe objawy obejmują: wysoką temperaturę, obrzęk twarzy, ust, gardła lub języka oraz ciężką reakcję alergiczną. Nie należy przyjmować ezomeprazolu w przypadku stwierdzonej alergii na ten lek.	Tak, poprzez unikanie przyjmowania tego leku, jeżeli u pacjenta występuje w wywiadzie alergiana ezomeprazol.
Depresja (zaburzenie nastroju)	Podczas leczenia ezomeprazolem mogą wystąpić zaburzenia nastroju, takie jak depresja.	Tak, poprzez monitorowanie w poszukiwaniu wczesnych objawów.
Reakcje ze strony wątroby	Podczas leczenia ezomeprazolem mogą wystąpić zaburzenia wątroby. U pacjentów z zaburzeniami wątroby konieczne jest zmniejszenie dawki.	Tak, poprzez monitorowanie czynności wątroby i unikanie podawania tego leku pacjentom z zaburzeniami wątroby.
Ciężkie reakcje skórne (wysypka, ciężkie schorzenie z tworzeniem się pęcherzy na skórze, w jamie ustnej, oczach i na narządach płciowych oraz ciężkie schorzenie z tworzeniem się pęcherzy na skórze)	Podczas leczenia ezomeprazolem mogą wystąpić zaburzenia skóry.	Tak, poprzez monitorowanie w poszukiwaniu wczesnych objawów.
Śródmiąższowe zapalenie nerek (choroba nerek)	Podczas leczenia ezomeprazolem mogą wystąpić zaburzenia nerek,	Tak, poprzez unikania podawania tego leku pacjentom z zaburzeniami nerek.

charakteryzująca się obrzękiem tkanki między cewkami nerkowymi)	takie jak śródmiąższowe zapalenie nerek.	
Zaburzenia żołądka i jelit	Obniżona kwasowość żołądka związana z leczeniem esomeprazolem zwiększa poziom bakterii normalnie obecnych w przewodzie pokarmowym, na odcinku od żołądka do jelit. Leczenie esomeprazolem może powodować nieznaczne zwiększenie ryzyka zakażeń przewodu pokarmowego takimi bakteriami, jak Salmonella spp. i Campylobacterspp., a u pacjentów hospitalizowanych również Clostridium difficile. Zgłaszano także zakażenia grzybicze Candida oraz zapalenie okrężnicy.	Tak, poprzez monitorowanie w poszukiwaniu wczesnych objawów i unikanie przedłużonego leczenia.
Interakcja z warfaryną lub innymi jej pochodnymi	Jednoczesne stosowanie ezomeprazolu i warfaryny może prowadzić do zwiększenia stężenia warfaryny we krwi i może być konieczne zmniejszenie dawki warfaryny. Zaleca się monitorowanie podczas rozpoczynania i kończenia jednoczesnego leczenia ezomeprazolem i warfaryną lub innymi jej pochodnymi.	Tak, poprzez monitorowanie krzepnięcia krwi podczas jednoczesnego leczenia oraz rozważenie zmniejszenia dawki warfaryny.
Interakcja z fenytoiną	Jednoczesne stosowanie z fenytoiną może prowadzić do zwiększenia stężenia fenytoiny we krwi i może być konieczne zmniejszenie dawki fenytoiny. Jednoczesne stosowanie ezomeprazolu z fenytoiną powoduje zwiększenie stężenia fenytoiny we krwi pacjentów z padaczką. Zaleca się monitorowanie stężenia fenytoiny we krwi podczas rozpoczynania lub kończenia jednoczesnego leczenia	Tak, poprzez: <ul style="list-style-type: none"> • monitorowanie stężenia fenytoiny we krwi • zmniejszenie dawki fenytoiny.

	ezomeprazolem.	
Interakcja z atazanawirem	<p>Nie zaleca się jednoczesnego podawania ezomeprazolu z atazanawirem. Jeżeli skojarzone leczenie atazanawirem z ezomeprazolem jest oceniane jako nieuniknione, zaleca się uważne monitorowanie kliniczne pacjenta oraz zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg i podanie 100 mg rytonawiru. Nie należy przekraczać dawki 20 mg ezomeprazolu. Mechanizmy dotyczące tych interakcji nie zawsze są znane. Możliwe mechanizmy to: zmiana we wchłanianiu atazanawiru spowodowana stosowaniem omeprazolu lub hamowanie enzymu odpowiedzialnego za metabolizm atazanawiru. Ponieważ ezomeprazol jest bardzo podobny w budowie strukturalnej do omeprazolu, dlatego uważa się za zasadne informowanie o interakcjach obserwowanych z omeprazolem. Podczas jednoczesnego stosowania atazanawiru z omeprazolem, obserwowano zmniejszenie stężeń atazanawiru. Zwiększenie dawki atazanawiru nie rekompensowało wpływu omeprazolu na leczenie atazanawirem.</p>	<p>Tak, poprzez unikanie stosowania w tym samym czasie LUB:</p> <ul style="list-style-type: none"> • uważne monitorowanie stężenia atazanawiru we krwi + • zwiększenie dawki atazanawiru + • dodanie 100 mg rytonawiru <p>jeśli stosowanie obu leków jest nieuniknione.</p>
Interakcja z nelfinawirem	<p>Jednoczesne stosowanie ezomeprazolu z nelfinawirem jest przeciwwskazane. Mechanizmy dotyczące tych interakcji nie zawsze są znane. Możliwe mechanizmy to: zmiana we wchłanianiu nelfinawiru spowodowana stosowaniem omeprazolu lub hamowanie enzymu odpowiedzialnego za metabolizm nelfinawiru. Ponieważ ezomeprazol jest bardzo podobny w budowie strukturalnej do omeprazolu,</p>	<p>Tak, poprzez unikanie stosowania w tym samym czasie.</p>

	<p>dlatego uważa się za zasadne informowanie o interakcjach obserwowanych z omeprazolem.</p> <p>Podczas jednoczesnego stosowania nelfinawiru z omeprazolem, obserwowano zmniejszenie stężeń nelfinawiru.</p>	
Interakcja z digoksyną	<p>Podczas leczenia ezomeprazolem może zwiększyć się wchłanianie digoksyny.</p> <p>Jednoczesne stosowanie omeprazolu i digoksyny u zdrowych pacjentów zwiększało stopień i szybkość wchłaniania digoksyny. Toksyczność digoksyny obserwowano rzadko. Nie mniej jednak, należy zachować ostrożność podczas podawania wysokich dawek ezomeprazolu pacjentom w podeszłym wieku. Monitorowanie działania digoksyny powinno być wówczas wzmocnione.</p>	Tak, poprzez monitorowanie stężenia digoksyny we krwi (zwłaszcza podczas stosowania wysokich dawek ezomeprazolu u pacjentów w podeszłym wieku).
Interakcja z metotreksatem	<p>Obserwowano zwiększenie stężenia metotreksatu u niektórych pacjentów, jeśli stosowali oni jednocześnie ezomeprazol lub pochodne.</p> <p>W przypadku podawania wysokich dawek metotreksatu należy rozważyć tymczasowe przerwanie stosowania ezomeprazolu.</p>	Tak, poprzez przerwanie stosowania ezomeprazolu, jeżeli podawane są wysokie dawki metotreksatu.
Interakcja z takrolimusem	<p>Obserwowano zwiększenie stężeń takrolimusu we krwi podczas jednoczesnego podawania ezomeprazolu.</p> <p>Należy prowadzić wzmożone monitorowanie stężeń takrolimusu we krwi, jak również czynności nerek oraz jeśli to konieczne dostosować dawkowanie takrolimusu.</p>	Tak, poprzez monitorowanie stężeń takrolimusu we krwi, czynności nerek i zmniejszenie dawkowania takrolimusu.
Interakcja z kłopidogrelem	<p>Zahamowanie przez ezomeprazol enzymu odpowiedzialnego za metabolizm kłopidogrelu może wywołać interakcję pomiędzy kłopidogrelem i</p>	Tak, poprzez unikanie stosowania w tym samym czasie.

	<p>ezomeprazolem. Znaczenie kliniczne tego odkrycia nie jest potwierdzone. Należy unikać stosowania ezomeprazolu z klopidogrelem. Badania wykazały zmniejszenie aktywności klopidogrelu, jeśli jest on jednocześnie stosowany z ezomeprazolem. Kliniczne znaczenie tej interakcji w odniesieniu do ważnych zdarzeń dotyczących serca i naczyń krwionośnych nie zostało spójnie opisane w badaniach.</p>	
--	---	--

Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne dane (włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Napady padaczkowe	<p>Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, 2011) ostrzegła, że długotrwałe stosowanie ezomeprazolu może powodować niskie stężenia magnezu, jeśli ezomeprazol przyjmowany jest przez dłuższy czas (w większości przypadków, dłużej niż rok). To z kolei może powodować silne skurcze, drgawki i napady padaczkowe. Mechanizm odpowiedzialny za niskie stężenia magnezu związane z długotrwałym stosowaniem ezomeprazolu nie jest znany; jednakże może być związany ze zmianami we wchłanianiu jelitowym magnezu. Przegląd europejski został przeprowadzony w 2012 roku i wykazał, że substancja ta może powodować znacząco niskie stężenia magnezu, dlatego zarówno pacjenci jak i personel medyczny powinni być o tym fakcie poinformowani. W związku z tym lekarz prowadzący powinien rozważyć oznaczenie stężenia magnezu przed leczeniem oraz okresowo podczas leczenia u pacjentów, u których spodziewane jest długotrwałe leczenie, a zwłaszcza u tych jednocześnie przyjmujących inne leki, które mogą powodować to działanie niepożądane. W przeciwieństwie do ezomeprazolu przepisywanego na receptę, ezomeprazol sprzedawany bez recepty (OTC) dostępny jest w małych dawkach i przeznaczony tylko na 14-dniowy cykl leczenia, powtarzanego nie więcej niż 3 razy w roku. FDA uważa, że istnieje niewielkie ryzyko</p>

	małych stężeń magnezu, jeżeli ezomeprazol dostępny bez recepty jest stosowany zgodnie z zaleceniami zawartymi w ulotce leku OTC.
Zapalenie płuc	<p>Istnieją dowody wskazujące na to, że ezomeprazol i jego substancje pochodne zwiększają ryzyko zachorowania na pozaszpitalne zapalenie płuc.¹ Nowsze badania wskazują także, że ezomeprazol i jego substancje pochodne mogą zwiększać ryzyko zachorowania na szpitalne zapalenie płuc. W jednym z badań ustalono, że ryzyko zachorowania na zapalenie płuc wśród hospitalizowanych pacjentów leczonych tym lekiem było wyższe o 30%.²</p> <p>Potencjalny mechanizm odpowiedzialny za ten fakt może być związany z rolą żołądka polegającą na trawieniu pokarmów oraz pełnieniu funkcji pierwszej linii obrony przed wirusami, bakteriami i innymi szkodliwymi organizmami przedostającymi się do organizmu przez jamę ustną. W związku z tym, leki przeciwko zgadze obniżające kwasowość żołądka osłabiają jednocześnie jeden z mechanizmów obronnych organizmu chroniących przed drobnoustrojami powodującymi zapalenie płuc.</p>

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Stosowanie u kobiet w ciąży i kobiet karmiących piersią	<p>Istnieje ograniczona pula danych wskazujących na brak toksycznego oddziaływania na płód/ noworodka. Badania na zwierzętach wykazały brak toksycznego oddziaływania na funkcje rozrodcze i rozwój. W ramach ostrożności, zaleca się unikanie stosowania ezomeprazolu w trakcie ciąży.</p> <p>Nie wiadomo czy ezomeprazol lub jego metabolity (produkty rozkładu w organizmie) są wydzielane do mleka matki. Dane na temat wpływu ezomeprazolu na noworodki/ niemowlęta są niewystarczające. W związku z tym, nie należy stosować ezomeprazolu w okresie karmienia piersią.</p>

¹Canani RB, Cirillo P, Roggero P, Romano C, Malamisura B, Terrin G, Passariello A, Manguso F, Morelli L, Guarino A; Working Group on Intestinal Infections of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (SIGENP). Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia in children. *Pediatrics*. 2006 May;117(5):e817-20.

²Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA*. 2009 May 27;301(20):2120-8.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek	Ze względu na ograniczone doświadczenie w stosowaniu leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, należy zachować w ich przypadku dużą ostrożność. Brak badań z udziałem pacjentów z upośledzoną czynnością nerek. Ponieważ nerki odpowiadają za usuwanie metabolitów ezomeprazolu, ale nie za usuwanie samego ezomeprazolu, nie należy spodziewać się, aby metabolizm ezomeprazolu był zmieniony w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.
---	--

VI.2.5. Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie produkty lecznicze posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która dostarcza lekarzom, farmaceutom i fachowym pracownikom opieki zdrowotnej szczegółów, w jaki sposób stosować produkt leczniczy, informują o zagrożeniach i zaleceniach dotyczących ich minimalizacji. Skrócona wersja tego dokumentu, napisana potocznym językiem, dostarczana jest w formie ulotki dla pacjenta. Wszystkie te aktywności minimalizujące ryzyko znane są jako rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

Ten produkt leczniczy nie ma dodatkowych działań dotyczących minimalizacji ryzyka.

VI.2.6. Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Obecnie nie są prowadzone ani nie są planowane żadne badania porejestacyjne dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności ezomeprazolu.

VI.2.7. Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Istotne zmiany w planie zarządzania ryzykiem

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
1.0	07-01-2014	<p>Zidentyfikowane ryzyko</p> <ul style="list-style-type: none"> - reakcje nadwrażliwości (reakcje alergiczne) - zakażenia układu pokarmowego - interakcje z: warfaryną lub innymi pochodnymi kumaryny fenytoiną atazanawiremnefinawiremdigoksyną metotreksatemtakrolimusem klopidogrelem <p>Potencjalne zagrożenia</p> <ul style="list-style-type: none"> - drgawki/napady padaczkowe - stosowanie niezgodne z ulotką informacyjną - zapalenie płuc 	Początkowa wersja

		<p>Brakujące informacje</p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie u kobiet w ciąży i karmiących piersią - stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek 	
2.0	24-07-2014	<p>Zidentyfikowane ryzyko</p> <ul style="list-style-type: none"> - agranulocytoza - reakcje nadwrażliwości - hipomagnezemia - depresja - skurcz oskrzeli - zapalenie wątroby z lub bez żółtaczki - niewydolność wątroby - encefalopatia wątrobowa - rumień wielopostaciowy - zespół Stevensa-Johnsona/martwica toksyczno-rozplywna naskórka - zapalenie śródmiąższowe nerek - złamania biodra, nadgarstka, kręgosłupa - interakcje z: warfaryną lub innymi pochodnymi kumaryny - fenytoiną - atazanawiremnelinawirem digoksyną - metotreksatem takrolimusem - kłopidogrelem <p>Potencjalne zagrożenia</p> <ul style="list-style-type: none"> - drgawki/napady padaczkowe - stosowanie leków zobojętniających kwas żołądkowy u kobiet w ciąży i pacjentów z astmą wieku dziecięcego <p>Brakujące informacje</p> <ul style="list-style-type: none"> - długotrwałe leczenie dzieci 	<p>Nowe zagrożenia przedstawiono w związku z raportem oceny dotyczącym RMP wersja 1.0 otrzymanym z Duńskiej Agencji Leków</p>
2.1	08-12-2014	Bez zmian	<p>Aneks 2 i aneks 3 zostały uaktualnione zgodnie z ostatnią informacją o produkcie.</p>
3.0	14-12-2015	<p>Zidentyfikowane ryzyko</p> <p>Agranulocytoza</p> <ul style="list-style-type: none"> - reakcje nadwrażliwości - depresja - reakcje ze strony wątroby - ciężkie reakcje skórne - zapalenie śródmiąższowe nerek - zaburzenia żołądka i jelit - podostra postać tocznia rumieniowatego (SCLE) 	<p>Lista problemów związanych z bezpieczeństwem zaktualizowana zgodnie z ryzykami dla wersji innowacyjnej OTC</p>

		<p>Interakcje z: warfaryną lub innymi pochodnymi kumaryny fenytoiną atazanawiremnelinawirem digoksyną metotreksatem takrolimusem klopidogrelem</p> <p>Potencjalne zagrożenia - drgawki/napady padaczkowe - stosowanie leków zobojętniających kwas żołądkowy u kobiet w ciąży i pacjentów z astmą wieku dziecięcego - zapalenie płuc</p> <p>Brakujące informacje - stosowanie u kobiet w ciąży i karmiących piersią - stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek</p>	
4.0	02-02-2017	<p>Zidentyfikowane ryzyko Agranulocytoza - reakcje nadwrażliwości - depresja - reakcje ze strony wątroby - ciężkie reakcje skórne - zapalenie śródmiąższowe nerek - zaburzenia żołądka i jelit</p> <p>Interakcje z: warfaryną lub innymi pochodnymi kumaryny fenytoiną atazanawiremnelinawirem digoksyną metotreksatem takrolimusem klopidogrelem</p> <p>Potencjalne zagrożenia - drgawki/napady padaczkowe - zapalenie płuc</p> <p>Brakujące informacje - stosowanie u kobiet w ciąży i karmiących piersią - stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek</p>	<p>Lista problemów związanych z bezpieczeństwem zaktualizowana zgodnie z kwestiami bezpieczeństwa dotyczącymi postaci innowacyjnej</p>

